Ueber

einige Wirkungen

des

Salicylmethyl- und Salicylaethylanilids,

sowie des

Salicylphenetidids.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

vorgelegt der

hohen medicinischen Facultät der Universität Erlangen

am 25. Juli 1891

von

Carl Fiedler,

approb. Arzt

aus **Dorum** in Hannover.

Gedruckt bei A. Pockwitz in Stade.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.
Referent: Prof. Dr. Penzoldt.

Als im Jahre 1874 die Salicylsäure von Kolbe durch Vereinigung von Phenol mit Kohlensäure dargestellt wurde, führte ihre desinficirende Wirkung und ihre hemmende Einwirkung auf Gährungs- und Fäulnissvorgänge zunächst zur Anwendung als antiseptischer Verband und wurde in Lösungen von 1 : 300—900 zu Vaginaldouchen, bei Fluor albus, gegen Diphtheritis, Lungengangrän, Dysenterie, zum Bestreuen von Kopf- und Gesichtseczemen, atonischen Geschwüren, in Salbenform auch gegen Trachom etc. angewendet. Bis die Salicylsäure und deren Natriumverbindung sich den Vorderrang in der Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus erobert hatte, wird es wohl wenig krankhafte Zustände gegeben haben, bei denen es als neues Mittel nicht versucht worden ist und auch bei sehr vielen mit mehr oder minder Erfolg. Als darauf im Jahre 1876 die günstigsten Effecte der Salicylsäure und besonders auch des Natrium salicylicum als Antipyreticum von einer grossen Anzahl der bedeutendsten Aerzte und Kliniker ihre Bestätigung gefunden hatten, erweiterte sich das Anwendungsgebiet, bis sie als Specifica gegen den acuten Gelenkrheumatismus zur jetzigen allgemeinen Anerkennung gelangten. Doch nicht bloss der acute Gelenkrheumatismus, sondern die rheumatischen Affectionen überhaupt, wie acuter Muskelrheumatismus, Lumbago, Arthritis deformans und urica können also die Domäne der Salicylate bezeichnet werden. Erwähnt mag noch die Wirkung der Salicylsäure als Diureticum werden, worauf Huber (Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. XLI. S. 129.) besonders hinweist, der es als eins der zuverlässigsten Diuretica hinstellt bei Rheumatismus acutus und pleuritischen Exsudaten und besonders günstige Erfolge bei Kreislaufstörungen sah. Doch haften der Salicylsäure auch manche Mängel an, zunächst der am meisten hervorzuhebende, dass sie beim acuten Gelenkrheumatismus ein Recidiv nicht verhütet; dann könnten wohl mit Recht die Salicylsäure und das salicylsaure Natron als diejenigen Mittel bezeichnet werden, die von allen uns jetzt bekannten Antipyreticis am leichte-

sten und am häufigsten Nebenwirkungen im Gefolge haben. Abgesehen von Wärme des Gesichts und der Haut, von Schweiss, leichtem Benommensein, Schwellung und Röthung des Rachens, Brennen im Mund und Schlund, Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Hautausschlägen (Urticaria), Erscheinungen, die oft schon nach kleinen Dosen auftreten, kommt es doch sehr häufig nach Anwendung grösserer Dosen zu Uebelkeit und Erbrechen, Aufregungsstadien, Delirien und maniacalischen Anfällen, Sehstörungen etc. Leonhardi-Aster jun. (Deutsch. Zeitschr. f. pract. Med. 1876. 33. S. 367.) erwähnt in einem Falle als Nebenwirkung hochgradige Dyspnoë mit Angst und Unruhe, tonischem Krampf der Arme und Beine, in einem anderen Falle mehrtägige Hämaturie. Krueg (Wien. med. Presse 1886. No. 17. S. 406.) betont die Häufigkeit cerebraler Erscheinungen nach Salicylgebrauch, welche in der Regel leichten Fieberdelirien ähnlich sind, schon bei wiederholten Tagesgaben von 3,0—5,0 Natr. salicyl., die sich oft zu einer dem Delirium alkoholicum ähnlichen Höhe continuirlicher Delirien und Hallucinationen, Geschrei, Bewegungsdrang, selbst Tobsucht steigern. Eine interessante Art der Nebenwirkung theilt Baruch (Berl. klin. Wochenschr. 1883. No. 33. S. 350.) mit; er sah bei zwei Kranken nach der Einnahme von 2,0 Natr. salicyl. einen charakteristischen, in Frost-, Hitze- und Schweissstadium sich teilenden Intermittensanfall mit einer Temperatursteigerung von über 40° im Schüttelfrost, welchen er von einer Einwirkung des Mittels auf calorische Centren ableiten will. Als weitere Nebenerscheinung des Natrium salicylicum bei fieberhaften Krankheiten und besonders bei Rheumatismus acutus betont Schaw (Guys. Hosp. Rep. XXIX. p. 125.) das Vorkommen von Blutungen, die zweimal im Nierenbecken und in der Blase, einmal in der Retina statthatten; in allen Fällen bestanden Delirien und in dem einen auch Epistaxis. Ausserdem beobachtete er einen Fall von Hämaturie. Wie häufig übrigens Nebenerscheinungen bei der curmässigen Darreichung des Natrium salicylicum (zu 1,110 dreistdl.) bei Gelenkrheumatismus sind, beweist die Thatsache, dass im Guy's Hospital in London 1887 auf 72 Fälle 49 und 1886 auf 102 Fälle 62 kamen, wo solche existirten. Meist handelte es sich um Taubheit (28 resp. 33 F.), Kopfschmerzen (21 resp. 12), Erbrechen (87 resp. 15), Ohrensausen (13 resp. 12) und Delirium (12 resp. 11), seltener waren Epistaxis (5 resp. 6), Irregulität des Pulses, Albuminurie und Urticaria. Man suchte deshalb bald nach Ersatzmitteln und blieb zunächst bei den Salicylsäure-Verbindungen. Schon 1876 hat Martenson (Petersb. med. Untersuch. V. H. 4. S. 343.) als Ersatzmittel das salicylsaure Ammon empfohlen und die gleichen

Eigenschaften der Salicylate des Magnesium und des Calcium betont; doch haben sie kaum eine weitere Verbreitung und Anerkennung gefunden. Dagegen verdient von den Salicylsäureverbindungen das von Nencki 1883 dargestellte und als Antisepticum erkannte Salol (Salicylsäure-Phenylaether), das von Sahli (Correspbl. f. Schweiz. Aerzte 1886 No. 12. 13. S. 321. 350.) zuerst empfohlen wurde, am ersten erwähnt zu werden. Es wurde mit günstigem Erfolge gegen Hautkrankheiten und Neuralgien angewendet und dann dem Natrium salicylicum als Specificum gegen den acuten Gelenkrheumatismus an die Seite gestellt. Seine Nebenwirkungen treten weniger stark hervor. Besonderen Nutzen versprach sich Sahli von dem localen Effecte des Mittels resp. seiner Spaltungsproducte im Darm bei Darmcatarrhen, Ileotyphus, Cholera und Dysenterie, Cystitis, ferner als pulverförmiges, äusserliches Antisepticum bei Schankergeschwüren, Ozaena, günstige Erfolge erzielte er auch mit Salolemulsionen (5,0—10,0 : 200,0.) als Einspritzungen bei Gonorrhoe und als Salolmundwässer bei Soor. Das Salol wurde späterhin noch bei den verschiedensten Krankheiten angewendet; in der Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus steht es aber dem salicylsauren Natron nach, da es in gleicher Dosis auf den Krankheitsprocess weniger energisch wirkt als dieses.

Abgesehen nun von der epochemachenden Entdeckung des Antipyrins als sicher temperaturherabsetzendes Mittel, das auch beim Gelenkrheumatismus fast specifisch wirkt, komme ich im Anschluss an das Thema meiner Arbeit zu einigen anderen Antipyreticis, die Verbindungen des Anilin (Amidobenzol) sind, denen neben der temperaturherabsetzenden Wirkung auch noch eine schmerzlindernde zukommt und zur Behandlung des Gelenkrheumatismus vielfach angewendet werden, wenn sie auch der Salicylsäure in der Wirkung nachstehen, zum Acetanilid, jetzt meist noch Antifebrin genannt, und zum Phenacetin (Acetphenetidin). Das Acetanilid ($C_6H_5NH.CH_3CN.$) wurde 1886 von Cahn und Hepp (Centralbl. f. klin. Med. No. 33.) auf Grundlage von Tierversuchen in die Praxis eingeführt und seine günstige antipyretische Wirkung bei Typhus, Pneumonie etc. erkannt. Bei neuralgischen Zuständen (Migraene, Kopfschmerz, echter Neuralgie) eroberte es sich bald einen festen Platz vor der Salicylsäure. Nach Selbstversuchen hat Simpson (New-York med. Rec. Dec. 3. p. 706. 1887.) mitgeteilt, dass er nach sieben Dosen von 1,0 gr. in Intervallen von $2^1/_2$ Stunden genommen, abgesehen von etwas Rötung der Haut, Transspiration, Lividität der Schleimhäute, durch das Anilin bedingt, Contraction und Unbeweglichkeit der Pupillen, etwas Schläfrigkeit und zeitweise noch vorübergehende

Schmerzen in den Extremitäten, keine weiteren Erscheinungen beobachtet hat. Die Temperatur sank dabei vorübergehend um einige Zehntelgrade. Der Urin war dunkel, aber nicht vermehrt. Weill (Bull. gén. de thérap. 1887. Févr. 28. p. 151.) nahm 4,0 gr. auf einmal, ohne dass Beeinträchtigung des Befindens eintrat. Die prompte Wirkung kleiner Dosen wurde bald allgemein anerkannt, bei grösseren Dosen und bei starker antipyretischer Wirkung kann die auftretende Cyanose nicht als störende Nebenwirkung angesehen werden, dabei beleidigt das Acetanilid den Geschmack nicht und bewirkt bei richtiger Dosirung weder Erbrechen, noch Gehirnerscheinungen. Zuerst haben Einzelne wie Guttmann (Berl. klin. Wochenschr. 1887. No. 50. S. 942.), Sippel (Münch. med. Wochenschr. 1887. No. 12. S. 215.), Demme (Bericht. aus dem Jenner'schen Kinderspital, Bern XXIV p. 44.) dem Mittel einen specifischen Effect auf den Rheumatismus acutus vindicirt, wo es nach Eisenhart (Münch. med. Wochenschr. 1887. No. 24. S. 448.) oft schon nach Dosen von 0,25—1,0 gr. Schmerzen und pralle Ergüsse in Gelenken und leichtere Affectionen in 3, schwerere in 6—7 Tagen und nach Guttmann Recidive in einigen Stunden beseitigt hat. Neben der antipyretischen Wirkung hat aber das Acetanilid die gute Eigenschaft, dass es den Schmerz stillt und es wird deshalb ausser beim Gelenkrheumatismus mit gutem Erfolge gegen die lancinirenden Schmerzen der Tabiker, bei den verschiedensten Neuralgien und bei Schmerzanfällen infolge Reizung sensibler Nerven bei acut entzündlichen Affectionen oder chronischen Leiden (Neoplasmen) angewendet. Eine verwandte Verbindung des Acetanilid, das Methylacetanilid, hat wegen seiner schmerzlindernden Eigenschaft bei Neuralgien, Muskel- und Gelenkrheumatismus den Namen Exalgin erhalten. Dass das Acetanilid in grösseren Dosen auch Vergiftungserscheinungen, jedoch ohne ungünstigen Ausgang, macht, ist, da es eine Anilinverbindung ist, leicht zu erklären. Kronecker (Therap. Monatsh. 1888 Sept. S. 426.) sah bei einem Typhuskranken nach der neunten Dosis von 0,2 einen höchst intensiven Collaps eintreten, der sich in geringerem Grade auch bei anderen Kranken einstellte. Löwenthal (ibidem 1888. Sept. S. 428.) sah bei einem einjährigen Kinde nach 0,05 vorübergehenden Starrkrampf eintreten.

Die andere Anilinverbindung, das Phenacetin, das aethylirte und acetylirte Paraamidophenol, das chemisch zum Acetanilid in naher Beziehung steht, wurde zuerst von Hinsberg und Kast (Centralbl. f. d. med. Wiss. 1887. No. 9. S. 145.) als Antipyreticum erkannt und empfohlen. Das Anwendungsgebiet ist das gleiche wie beim Acetanilid, doch sind Nebenwirkungen in sehr vielen Fällen

beobachtet worden; so sehr häufig Cyanose, Brechreiz, Kopfschmerzen, Dyspnoë, Schüttelfröste, Methaemoglobinaemie und Collapse, ferner ähnlich wie beim Acetanilid Hautjucken, Urticaria und masernähnliche Exantheme. Beim acuten Gelenkrheumatismus wirkt es ähnlich wie Acetanilid, und wenn es auch bei anderen fieberhaften Krankheiten einen Einfluss auf den eigentlichen Krankheitsprocess nicht zu haben scheint, wird dem Mittel doch ein specifischer Einfluss beim acuten Gelenkrheumatismus beigelegt, wie es z. B. von Mahnert (Deutsch. Wochenschr. 1888. No. 50. 51.) und Cattani (Gazz. Lomb. No. 37—48. 1888.) geschehen ist, da die Schwellungen schnell zurückgehen. Im Allgemeinen tritt der Temperaturabfall in $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden ein, erreicht in 3—4 Stunden seine Akme und in 4—5 St. sein Ende. Nach Mahnert genügen bei Polyarthritis rheumatica 1,8 gr., bei Kindern 0,3 in zwei oder mehreren Einzelgaben. Neuerdings sind grössere Dosen vorgeschlagen worden. Doch fast noch mehr als die antipyretische Wirkung des Phenacetin hat seine zuerst von Lépine (Semaine méd. 1887. Dec. 21.) und davon unabhängig von Hoppe (Therap. Monatsh. 1887. Apr. S. 161.) hervorgehobene antalgische Wirkung Bedeutung gewonnen. Ein anderer Vorzug besteht in der besonders von Heusner (Therap. Monatsh. 1888. März. S. 103.) hervorgehobenen sedativen Wirkung auf die Nervencentra, wodurch es bei etwas höherer Dosis als beim Fieber zu Müdigkeit und Schlaf führt.

Nachdem wir jetzt einerseits die Salicylsäure und ihr Natriumsalz, andererseits die Anilinverbindungen, das Acetanilid und das Phenacetin, in ihrer Wirkung besonders beim acuten Gelenkrheumatismus besprochen, die promptere Heilsicherheit der Salicylsäure und ihre zahlreichen Nebenwirkungen, ferner die schmerzlindernde Wirkung der Anilinverbindungen hervorgehoben haben, liegt der Versuch der combinirten Anwendung beider Arzneigruppen nicht fern, wie es auch Müller (Berl. klin. Wochenschr. 1888. No. 30. S. 613. Therap. Monatsh. 1888. Aug. S. 355.) beim acuten Gelenkrheumatismus empfohlen hat, nachdem zuerst das Phenacetin das Fieber und in 2—5 Tagen auch die Schwellung und Schmerzen des Gelenks beseitigte, dann aber eine einzige Gabe von Salicylsäure die Schwerbeweglichkeit coupirte.

In neuester Zeit sind nun Substanzen hergestellt, die Verbindungen der Salicylsäure mit Aniliden darstellen, von denen eine eventuelle günstigere Einwirkung auf den Gelenkrheumatismus zu erwarten wäre. Auf den Vorschlag von Herrn Professor Dr. Penzoldt habe ich einige dieser neuen Substanzen untersucht und durch eine Reihe nachfolgender Versuche an Tieren und dann am

gesunden Menschen die Dosis festzustellen gesucht, die ohne Schaden genommen werden kann.

Die untersuchten Verbindungen sind

das Salicylmethylanilid,

$$C_6H_5N < \begin{matrix} CO-C_6H_4OH \\ CH_3, \end{matrix}$$

das Salicylaethylanilid,

$$C_6H_5N < \begin{matrix} CO-C_6H_4OH \\ C_2H_5 \end{matrix}$$

und das Salicylphenetidid,

$$C_6H_4 < \begin{matrix} OC_2H_5 \\ NH-CO-C_6H_4OH. \end{matrix}$$

Alle drei Substanzen sind weisse, crystallinische Pulver, die in kaltem Wasser nur in sehr geringer Menge löslich sind. Wurden von allen dreien 0,1 gr. mit 10 ccm. aq. dest. einen Augenblick bis zum Kochen erhitzt, dann 24 Stunden auf durchschnittlich 37,3° gehalten, so hatte sich vom Salicylmethylanilid fast 0,01 gelöst, vom Salicylaethylanilid 0,006, vom Salicylphenetidid 0,03. Doch haben diese Werte auf Genauigkeit keinen Anspruch.

Die Tierversuche mit **Salicylmethylanilid, Salicylaethylanilid** und **Salicylphenetidid** wurden sämmtlich mit Emulsionen dieser Substanzen angestellt, die so hergestellt wurden, dass zu einer bestimmten Substanzmenge fast die gleiche Menge feingepulverten Traganthgummis zugesetzt wurde, beides mit einander verrieben, dann unter ständigem Reiben allmählig 10 ccm. aq. dest. beigemengt wurde, bis eine feine, gleichmässige Emulsion entstand.

A. Versuche am Kaltblüter.

1. Versuch mit Salicylmethylanilid.

11 Uhr 15 Min. wurde einem mittelgrossen Frosch 0,05 gr. der Substanz unter die Haut des einen Oberschenkels mit einer Pravaz'schen Spritze injicirt.

11 Uhr 25 Min. Tier sinkt etwas zusammen, ist nicht mehr so munter als vorher.

11 Uhr 40 Min. Es kommt schwer aus der Rückenlage, Lähmung ist nicht zu constatiren.

12 Uhr 10 Min. Status idem.

12 Uhr 45 Min. Der Frosch kriecht langsam, keine Lähmung, die Empfindlichkeit ist nicht herabgesetzt.

3 Uhr 25 Min. Frosch bewegt sich noch fort, hüpft aber nicht mehr. Die vorderen Extremitäten sind etwas gelähmt, das Maul wird offen gehalten. Die Empfindlichkeit scheint eher erhöht als herabgesetzt zu sein.

4 Uhr 25 Min. Das Tier macht ausgiebige Bewegungsversuche und scheint sich zu erholen.

5 Uhr 30 Min. Der Frosch macht ausgiebigere Bewegungen, das Maul wird geschlossen gehalten, Hinterbeine sind nicht gelähmt. Er macht mit dem Vorderkörper in einigen Zwischenräumen mehrere rythmische Bewegungen, indem er auf die Unterlage aufschlägt, weniger mit dem Hinterkörper allein, doch in derselben Weise. Reflexe sind bei Schlag auf den Kopf erhöht, dabei werden Kriechversuche gemacht.

Am nächsten Morgen noch treten beim Versuchstier dann und wann in unregelmässigen Zwischenräumen regelmässige Zuckungen in den hinteren Extremitäten auf.

---

1. Versuch mit Salicylaethylanilid.

12 Uhr — Min. wurde einem Frosche mittlerer Grösse — es wurden immer Tiere möglichst gleicher Grösse verwendet — 0,05 gr. in Emulsion injicirt.

12 Uhr 5 Min. Das Tier liegt wie tot regungslos auf dem Rücken und macht keine Anstrengungen, diese Lage zu verändern; geringe Lähmung der Extremitäten, besonders der hinteren.

12 Uhr 15 Min. Die Empfindlichkeit ist herabgesetzt, es finden keine Reflexbewegungen statt.

12 Uhr 25 Min. Stärkere Lähmung und Unempfindlichkeit.

12 Uhr 45 Min. Ziemlich vollständige Lähmung, Reflexe äusserst gering, Atembewegungen sind nicht wahrnehmbar.

2 Uhr 30 Min. Status id.

3 Uhr 30 Min. Tier tot.

---

1. Versuch mit Salicylphenetidid.

3 Uhr 45 Min. wurde einem Frosch 0,05 gr. in feiner Emulsion in einen Hinterschenkel injicirt.

4 Uhr — Min. Tier sitzt ruhig in Hüpfstellung, macht aber bei Berührung sogleich Fluchtversuche.

4 Uhr 30 Min. Stat. id.

4 Uhr 55 Min. Frosch hüpft bei Berührung in grossen Sätzen, aber etwas träger als normal.

5 Uhr 30 Min. Stat. id.

---

2. Versuch mit Salicylmethylanilid.

10 Uhr 45 Min. einem Frosch 0,05 gr. injicirt.

11 Uhr — Min. Tier ist munter, aber in seinen Bewegungen etwas langsamer als normal.

11 Uhr 15 Min. Tier macht wenig Anstrengungen, sich aus der Rückenlage zu befreien, nimmt aber dann Hüpfstellung ein.

11 Uhr 30 Min. Der Frosch kommt nur noch auf Reize aus der Rückenlage, nimmt dann eine niedergedrückte Hüpfstellung ein.

11 Uhr 45 Min. Das Tier kommt nicht von selbst mehr aus der Rückenlage, reagirt aber mit ausgiebigen Bewegungen auf Reize; vordere Extremitäten sind etwas gelähmt, daher misslingen Hüpfversuche, mit den Hinterbeinen werden kräftige Bewegungen ausgeführt.

12 Uhr — Min. Stat. id.

3 Uhr 45 Min. Das Tier reagirt nur noch auf sehr starke Reize, die Extremitäten lassen sich in jede beliebige Lage bringen, ohne angezogen zu werden. Bei Schlag auf den Kopf bewegen sich reflectorisch alle 4 Extremitäten. Atembewegungen sind nicht wahrnehmbar.

---

2. Versuch mit Salicylaethylanilid.

4 Uhr 15 Min. wurde einem Frosch 0,05 gr. in den Bauchlymphraum injicirt, nachdem vorher am rechten Hinterschenkel die Arteria iliaca unterbunden war.

4 Uhr 30 Min. Tier ist unruhig und hüpft munter unter der Glasglocke, die Vorderbeine sind aber etwas gelähmt, der Kopf wird gesenkt gehalten.

4 Uhr 40 Min. Frosch kann sich nicht mehr fortbewegen, da die Vorderbeine gelähmt sind, schlägt aber mit den Hinterbeinen bei Zwicken mit einer Pincette gleichmässig kräftig aus; die Hinterbeine werden aber nicht mehr zur Hüpfstellung angezogen.

4 Uhr 55 Min. Atmungsbewegungen sind nicht mehr sichtbar. Bei intensiver Berührung am Kopfe bewegen sich reflectorisch beide Hinterbeine in gleichweiten Excursionen.

5 Uhr 30 Min. Tier tot.

Derjenige Hinterschenkel, an dem die Unterbindung der Art. iliaca gemacht war, war ebenso gelähmt als der andere und machte gleich ausgiebige Bewegungen auf Reize; die lähmende Wirkung ist demnach eine centrale.

---

2. Versuch mit Salicylphenetidid.

10 Uhr 55 Min. wurde einem etwas kleineren Frosch 0,05 gr. injicirt.

11 Uhr — Min. Tier hüpft sehr lebhaft, bleibt aber einmal freiwillig in der Rückenlage liegen; beim Hüpfen werden die Hinterbeine weit nach hinten zurückgeschnellt.

11 Uhr 10 Min. Tier schläff, kommt nur mit Mühe aus der Rückenlage.

11 Uhr 15 Min. Frosch liegt flach auf dem Bauche, die Empfindlichkeit ist bedeutend herabgesetzt, doch werden Fluchtversuche gemacht; die Hinterbeine lassen sich in beliebige Lage bringen.

11 Uhr 30 Min. Frosch reagirt nicht auf die stärksten Reize, vollständige Lähmung aller Extremitäten vorhanden.

11 Uhr 45 Min. Frosch ist tot.

---

3. Versuch mit Salicylmethylanilid.

Vorher wurde die eine Arteria iliaca unterbunden.

10 Uhr 15 Min. wurde einem mittelgrossen Frosch 0,05 gr. injicirt.

10 Uhr 30 Min. Die Bewegungen des Tieres werden etwas langsamer.

10 Uhr 40 Min. Frosch bringt sich noch mit Mühe aus der Rückenlage, die Empfindlichkeit ist nicht herabgesetzt, die vorderen Extremitäten sind etwas gelähmt, an den hinteren ist kein Unterschied bei ihren immer noch kräftigen Bewegungen zu bemerken.

10 Uhr 55 Min. Frosch nimmt keine Hüpfstellung mehr ein, vordere Extremitäten fast ganz gelähmt, auf Zwicken reagirt das Tier noch stark durch Ausschlagen mit den Hinterbeinen.

11 Uhr 30 Min. Stärkere Lähmung, die auch an den Hinterbeinen auftritt, doch an beiden gleich.

12 Uhr. Keine Atmung mehr wahrzunehmen; bei Berührung des Kopfes bewegen sich reflectorisch die hinteren Extremitäten, nur wenig die vorderen.

3. Versuch mit 0,05 gr. Salicylphenetidid, der nötig wurde, um eine eventuelle Mittelwirkung zwischen den in der Wirkung sich gegenüberstehenden Versuchen 1 und 2 zu finden. Zugleich wurde dem Frosch die eine Art. iliaca unterbunden.

10 Uhr 10 Min. Injection.

10 Uhr 30 Min. Tier ist ganz munter und klettert an den Wänden der Glasglocke herum.

10 Uhr 40 Min. Tier sitzt etwas niedergebückt da, hüpft aber auf Reize munter.

11 Uhr — Min. Frosch etwas matter.

12 Uhr 25 Min. Frosch etwas matt, sonst ist keine Lähmung oder eine andere Wirkung zu verspüren.

1 Uhr 5 Min. Status idem.

5 Uhr — Min. Frosch hüpft erst auf stärkere Reize, dann jedoch kräftig, sitzt in Ruhe in Hüpfstellung; ein Unterschied im Gebrauch der Hinterschenkel ist nicht wahrzunehmen.

Dieser dritte Versuch muss inbetreff der Wirkung als entscheidend gelten.

Um auch die Wirkung der drei angewandten Substanzen auf das Herz zu ermitteln, wurde in den drei nächsten Versuchen den Versuchsfröschen das Herz blossgelegt und dann gleiche Dosen unter die Rücken- und Schenkelhaut injicirt.

Herzversuch mit 0,05 gr.

Salicylmethylanilid.

10 Uhr 5 Min. Contractionen in der Min. 48.

Injection.

10 Uhr 10 Min. . . . . 48.
10 Uhr 15 Min. . . . . 44.
10 Uhr 20 Min. . . . . 44.
10 Uhr 25 Min. . . . . 40.
10 Uhr 30 Min. . . . . 40.
10 Uhr 35 Min. . . . . 36.
10 Uhr 40 Min. . . . . 36.

Die Frequenz der Contractionen ist innerhalb 35 Min. nach der Injection von 48 auf 36 herabgesunken.

Herzversuch mit 0,05 gr.

Salicylaethylanilid.

11 Uhr 10 Min. Contractionen in der Min. 40.

Injection.

11 Uhr 15 Min. . . . . 40.
11 Uhr 20 Min. . . . . 40.
11 Uhr 25 Min. . . . . 36.
11 Uhr 30 Min. . . . . 32.
11 Uhr 35 Min. . . . . 24.
11 Uhr 40 Min. . . . . 20.

Die Contractionen sind innerhalb von 30 Minuten auf die Hälfte der Anfangsfrequenz herabgesunken.

Herzversuch mit 0,05 gr.

Salicylphenetidid.

12 Uhr — Min. Contractionen in der Min. 52.

Injection.

12 Uhr 5 Min. . . . . 52.
12 Uhr 10 Min. . . . . 48.
12 Uhr 15 Min. . . . . 48.
12 Uhr 20 Min. . . . . 48.
12 Uhr 25 Min. . . . . 48.
12 Uhr 30 Min. . . . . 48.

Die Contractionen haben in 30 Minuten um nur 4 abgenommen.

Aus diesen Versuchen an Kaltblütern ergiebt sich, dass in gleicher Dosis angewendet, das Salicylphenetidid die bei weitem geringste Wirkung hat, dass es auch die Herzthätigkeit fast ganz unverändert lässt. Von den beiden anderen Substanzen wirkt das Salicylaethylanilid am schnellsten und intensivsten auf das Centralnervensystem und auf die Herzthätigkeit ein. Doch scheint wie auch beim Salicylmethylanilid nach den Versuchen mit der Unterbindung einer Art. iliaca die Wirkung zuerst eine centrale zu sein, die dann später eine allgemeinere wird; die vorderen Extremitäten wurden in allen Fällen früher und stärker gelähmt. Das Salicylaethylanilid setzte ferner die Empfindlichkeit und Reflexthätigkeit

stark herab, bei den Versuchen mit Salicylmethylanilid war wenigstens die letztere immer etwas erhöht.

Nach diesen Versuchen begann ich mit der 10fachen Dosis der Substanzen bei Warmblütern.

B. Versuche am Warmblüter.

Die Versuche am Kaninchen wurden so ausgeführt, dass in steigender Dosis, immer pro Kilo Kaninchen gerechnet, die Substanzen ebenfalls in feiner Emulsion mit der Schlundsonde eingeführt wurden, da Injectionen von Emulsionen unter die Haut eine zu langsame Resorption zur Folge zu haben schienen.

1. Versuch mit Salicylaethylanilid.
   Einem Kaninchen von 1600 gr. Gewicht wurde
   4 Uhr 0,5 gr. mit der Schlundsonde eingeführt. (0,312 gr. pro Kilo Kaninchen.) In den nächsten 3 Stunden der Beobachtung wurde keine Wirkung der Dosis und keine Veränderung im Verhalten des Tieres gesehen.

2. Versuch mit Salicylaethylanilid.
   Einem Kaninchen von 1600 gr. Gewicht wurde 1 gr. gegeben. (0,625 gr. pro Kilo.) In den nächsten 6 Stunden war keine Wirkung bemerkbar; Tier war immer munter, nahm Nahrung und machte muntere Sprünge.

3. Versuch mit Salicylaethylanilid.
   Einem kleinen Kaninchen von 930 gr. Gewicht wurde
   11 Uhr 1 gr. gegeben. (1,075 gr. pro Kilo.)
   12 Uhr. Das Tier sucht gerne die Ecken des Zimmers auf und versteckt sich.
   1 Uhr. Tier macht aufgescheucht muntere Sprünge.
   3 Uhr. Dosis ist ohne sichtbare Wirkung geblieben.

1. Versuch mit Salicylmethylanilid.
   Einem Kaninchen von 950 gr. Gewicht wurde
   11 Uhr 10 Min. 1 gr. gegeben, etwas mehr als 1 gr. pro Kilo Kaninchen.
   11 Uhr 25 Min. Tier lässt eine ziemliche Menge Urin; Atemfrequenz gesteigert.
   11 Uhr 40 Min. Tier sitzt ruhig in einer Ecke, ist aber sonst munter und kehrt fortgenommen in gewohnten Sätzen zur Ecke zurück.

12 Uhr 15 Min. Status idem.
5 Uhr — Min. Keine Wirkung bemerkbar.

In der Zwischenzeit wurden die Kaninchen häufiger vom Diener beobachtet und keine Wirkung gemeldet.

---

2. Versuch mit Salicylmethylanilid.

Einem Kaninchen von 1650 gr. Gewicht wurde

10 Uhr 45 Min. 2 gr. mit der Sonde eingeführt. (1,212 gr. pro Kilo Kaninchen.)
11 Uhr 15 Min. Tier sitzt etwas ruhiger als bei den früheren, kleineren Dosen; sucht man es aber zu erfassen, flieht es in munteren Sprüngen.
1 Uhr 45 Min. Stat. idem.
1 Uhr. Keine Wirkung der Dosis zu bemerken.

---

1. Versuch mit Salicylphenetidid.

Einem Kaninchen von 1550 gr. Gewicht wurde 0,5 gr. gegeben. (0,322 gr. pro Kilo.) Im Laufe der nächsten Stunden zeigte sich das Tier gleich munter, eine Wirkung war nicht bemerkbar.

---

2. Versuch mit Salicylphenetidid.

Einem Kaninchen von 930 gr. Gewicht wurde

10 Uhr 1 gr. eingeführt. (1,085 gr. pro Kilo.)
10 Uhr 45 Min. Tier sitzt ruhig in der Ecke, frist aber und säuft.
11 Uhr 30 Min. Tier hüpft ohne gescheucht zu sein, munter im Zimmer herum.

Bis 5 Uhr, während welcher Zeit das Tier öfters vom Diener gesehen wurde, blieb die Dosis ohne jede bemerkbare Wirkung.

---

3. Versuch mit Salicylphenetidid.

Einem Kaninchen von 1585 gr. Körpergewicht wurde 2 gr. eingeführt. (1,258 gr. pro Kilo.)

11 Uhr.
11 Uhr 45 Min. Tier ist so munter wie vorher und zeigt nur Zeichen des Wohlbehagens, putzt sich, rauft mit seinem Nachbar etc.
1 Uhr. Stat. idem.

Die Dosis blieb ebenfalls ohne jede sichtbare Wirkung auf das Tier.

Nachdem durch diese durchweg negativen Versuche an Kaninchen, ohne dass objective Symptome zu Tage getreten wären, die Dosis aller drei Substanzen insofern formirt wurde, dass über 1 gr von allen pro Kilo Kaninchen ohne Vergiftungserscheinungen gegeben werden konnte, versuchte ich zunächst in kleinen, steigernden Dosen die Mittel an mir selbst. Ich will nicht unterlassen zu bemerken, dass ich etwas an Verdauungsstörungen wegen leichten, chronischen Magencatarrhes leide und dass meine Pulsfrequenz meist ziemlich hoch und schwankend ist. Die Substanzen wurden alle in Pulverform in caps. amylac. genommen. Um eine Gewöhnung an die Mittel, ebenso wie eine Cumulirung der Wirkung möglichst zu vermeiden, wurde täglich nur eine Dosis meist nach dem Mittagessen genommen und mit den Mitteln oft abgewechselt.

1. Selbstversuch. 0,25 gr. Salicylmethylanilid.
10 Uhr 45 Min. nach dem Frühstück genommen.
Voraufgehende Temperatur 37,3°.
„ Pulsfrequenz 84.
1 Uhr 10 Min. Temperatur 37,65°.
Puls 88.

Ohne jede Wirkung, nur geringes Aufstossen zu bemerken. Die Temperaturangaben sind nach Rectalmessungen gemacht.

2. Selbstversuch. 0,25 Salicylphenetidid.
10 Uhr 45 Min. nach dem Frühstück genommen.
Vorherige Temperatur 37,35°.
„ Pulsfrequenz 88.
12 Uhr 15 Min. Puls 92.
12 Uhr 45 Min. „ 86.
Temperatur 37,6°.
Kein Zeichen einer Wirkung.

3. Selbstversuch. 0,25 Salicylaethylanilid.
3 Uhr nach dem Mittagessen genommen.
Vorherige Temperatur 37,5°.
„ Pulsfrequenz 96.
4 Uhr Puls 92.
5 Uhr „ 92.
Temperatur 37,4°.
Ohne jede Einwirkung.

Wie bei den vorstehenden, so auch bei den nachfolgenden Versuchen wurde der 2—3 Stunden nach Einnahme der Dosen gelassene

Urin untersucht und zwar auf Eiweiss stets mit der Salicyl-Sulfonsäureprobe und der Ferrocyankalium-Essigsäureprobe. Auf Salicylsäure wurde in folgender Weise untersucht, dass immer etwa 50 gr. Urin mit Schwefelsäure angesäuert wurden, dann mit 200 ccm. Aether ausgeschüttelt, der Aether auf dem Wasserbade verdampft, dann zu den abgedampften Resten einige Tropfen Aq. dest. zum Auflösen und 1 Tropfen Eisenchloridlösung hinzugesetzt wurde, wobei sich bei Anwesenheit von Salicylsäure eine Blaufärbung zeigte.

Der nach den 3 vorhergegangenen Versuchen gelassene Urin zeigte in allen drei Fällen saure Reaction, kein Eiweiss und nach der Dosis von 0,25 Salicylmethylanilid eine schwache Reaction auf Salicylsäure.

---

4. Selbstversuch. 0,5 gr. Salicylmethylanilid.

3 Uhr 30 Min. genommen.
Vorherige Temperatur 37,6°.
„ Pulsfrequenz 110.
4 Uhr 30 Min. Puls 104.
5 Uhr 30 Min. „ 100.
Temperatur 37,8°.

Ausser geringen Magenschmerzen hat die Dosis mein Befinden nicht verändert. Der Urin zeigte nach längerem Stehen wie auch bei den folgenden Versuchen stets einen reichlichen Niederschlag von Uraten bis zu $^1/_5$ der Menge. Reaction sauer, kein Eiweiss, keine Reaction mit Eisenchlorid auf Salicylsäure. Hier wie bei allen nachfolgenden Versuchen wurde auch die Anilinprobe gemacht und zwar in der Weise, dass man den Urin mit einem Viertel seines Volumens Salzsäure kochte und darauf erkalten liess, dann fügte man einige Ccm. 3% Phenollösung und dann einen Tropfen Chromsäurelösung (oder Chlorkalk oder Eisenchlorid) hinzu, worauf die Mischung bei Anwesenheit von Anilin eine rote Färbung annimmt, die bei Zusatz von Ammoniak blau wird. (Paraamidophenolreaction.) Nach vorstehender Dosis keine Reaction auf Anilin.

---

5. Selbstversuch. 0,5 gr. Salicylphenetidid.

3 Uhr 5 Min. genommen.
Vorherige Temperatur 37,75°.
„ Pulsfrequenz 96.
4 Uhr 5 Min. Puls 88.
5 Uhr 5 Min. „ 86.
Temperatur 37,6°.

Nach der Dosis verspürte ich nur einmal geringes Magendrücken und einmal etwas Herzklopfen, sonst ohne Wirkung. Ein College nahm ebenfalls 0,5 gr. Salicylphenetidid, ohne eine Wirkung zu verspüren. Der Urin zeigte kein Harnsäuresediment, sondern reichlichen Niederschlag von Erdphosphaten.

---

6. Selbstversuch. 0,5 gr. Salicylaethylanilid.
2 Uhr 20 Min. genommen.
Temperatur vorher 37,3°.
Pulsfrequenz „ 92.
3 Uhr 20 Min. Puls 80.

Ausser geringem Drücken im Magen verspürte ich keine Wirkung. Ein leichter Anfall von Muskelrheumatismus, der sich jedoch häufig bei mir einstellt und schnell wieder verschwindet, nimmt zwar am Nachmittage ab, verschwindet aber nicht ganz. Ob etwas auf Rechnung der Dosis zu setzen ist, ist unbestimmt.

4 Uhr — Min. Puls 84.
4 Uhr 20 Min. Temperatur 37,3.

Die Temperatur ist nicht wie normal gegen Abend heraufgegangen.

---

7. Selbstversuch. 0,75 gr. Salicylmethylanilid.
2 Uhr 45 Min. genommen.
Vorherige Temperatur 37,2°.
„ Pulsfrequenz 86.
4 Uhr — Min. Puls 88.
5 Uhr — Min. „ 96.
Temperatur 37,5°.

Auch diese grössere Dosis zeigte keine bemerkbare Wirkung.

---

8. Selbstversuch. 0,75 gr. Salicylphenetidid.
3 Uhr 40 Min. genommen.
Vorhergehende Temperatur 37,3°.
„ Pulsfrequenz 108.
4 Uhr 15 Min. Puls 88.
5 Uhr — Min. „ 108.

Ich verspürte Kratzen im Halse verbunden mit Aufstossen, dabei leichtes, allgemeines Unwohlsein und Herzklopfen.

5 Uhr 40 Min. Puls 92.
Temperatur 37,6°.

Das Befinden ist nur noch leicht alterirt, etwas Herzklopfen noch vorhanden.

6 Uhr 15 Min. Puls 96.
Temperatur 37,65°.
Befinden ist wieder ganz normal.

---

9. Selbstversuch. 0,75 gr. Salicylaethylanilid.
3 Uhr — Min. genommen.
Vorherige Temperatur 37,15°.
„ Pulsfrequenz 92.
3 Uhr 45 Min. Puls 88.
Temperatur 37,5°.
5 Uhr — Min. Puls 92.
Temperatur 37,85°.

Die Dosis war ohne nennenswerte Wirkung; leichte Magenschmerzen und Aufstossen sind zu verzeichnen, die noch einige Stunden anhalten.

Nach allen Versuchen wurde der nach etwa zwei Stunden jedesmal entleerte Urin mit den vorher angegebenen Proben untersucht. Die Reaction der Urine war immer sauer, niemals war Eiweiss, Salicylsäure und Anilin nachzuweisen.

Ein College nahm
1 Uhr 35 Min. 1 gr. Salicylmethylanilid.

	Puls	Temperatur
2 Uhr — Min.	72	37,3°.
3 Uhr — Min.	76	37,2°.
5 Uhr — Min.	80	37,1°.

Eine Einwirkung auf sein Befinden hat er nicht verspürt, die Temperatur sank gegen Abend um einige Gradteilstriche.

Derselbe nahm ferner
1 Uhr 45 Min. 1 gr. Salicylaethylanilid.

	Puls	Temperatur
3 Uhr 30 Min.	80	37,45°.
4 Uhr 30 Min.	76	37,4°.
5 Uhr 30 Min.	72	37,5°.
7 Uhr 30 Min.	64	37,5°.

Ziemliche Herabsetzung der Pulsfrequenz, keine der Temperatur, sonst ohne Einwirkung. Der Urin verhielt sich wie bei meinen Versuchen.

Durch diese Untersuchungen, die zeigen, dass von allen Mitteln 0,5 gr., vom Salicylmethylanilid auch 1 gr., ebenso vom Salicyl-

aethylanilid, ohne Schaden und ohne wesentliche Erscheinungen gegeben werden können, hoffe ich soweit vorgearbeitet zu haben, dass dieselben jetzt weiter in der Praxis auf ihre Wirkung bei rheumatischen Affectionen, speciell beim acuten Gelenkrheumatismus, versucht werden können.

In folge dessen habe ich zunächst das Salicylmethylanilid, welches von den untersuchten Substanzen, die alle sehr geringe Giftwirkung hatten, die allergeringste Wirkung zu haben schien, in ein Paar Fällen gegeben. Dieselben betrafen an chronischer, deformirender Gelenkentzündung leidende Patienten. Die gemachten Beobachtungen führe ich hier kurz an.

1) Frau Brohmig, welche schon seit vielen Jahren an deformirender Gelenkentzündung, besonders der oberen Extremitäten leidet, klagt in der letzten Zeit über Schmerzen in den befallenen Gelenken, sowie auch in den unteren Extremitäten; dieselben mussten mit Morphin bekämpft werden. An Stelle desselben wurde nun 0,5 Salicylmethylanilid erst einmal, dann 2mal täglich gereicht. Die Patientin gab an, entschiedene Erleichterung auf die Pulver gespürt zu haben. Insbesondere ist ein Tag mit Gewitterregen, bei welchem Patientin sonst heftige Schmerzen empfand, unter Anwendung des Mittels ohne Schmerzen vorüber gegangen. Die Behandlung wird in derselben Weise fortgesetzt.

2) Frau Thoma, etwa 60jährige Frau von hier, leidet seit über 10 Jahren an schwerer, deformirender Gelenkentzündung der oberen Extremitäten, zu der sich in den letzten Jahren auch schwere deformirende Entzündung der Kniegelenke gesellte, welche das Gehen unmöglich macht. Auch diese Frau, welche sonst der Wirkung von Arzneimitteln wenig Vertrauen entgegenbringt, hat die Wirkung von 2mal 0,5 Salicylmethylanilid sehr gerühmt.

Die letztgenannten Erfolge fordern zu weiterer Untersuchung mit den Mitteln in der Praxis auf.

Es erübrigt mir noch, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Penzoldt, für die gütige Ueberlassung des Materials und Anweisung bei dieser Arbeit meinen herzlichen Dank auszusprechen.